

## Morfea, una revisión

Morphea, a review

NATALIA REBOLLO DOMÍNGUEZ,\* DANIELA GUTIÉRREZ MENDOZA,\*  
VERÓNICA FONTE AVALOS,\*\* ELISA VEGA MEMIJE\*\*\*

\* Residente de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González";

\*\* Médico adscrito del departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González";

\*\*\* Jefe del departamento de Dermatopatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González," México, DF.

### RESUMEN

LA MORFEA O ESCLERODERMIA LOCALIZADA, ES UNA ENFERMEDAD CRÓNICA DEL TEJIDO CONECTIVO CARACTERIZADA POR ENDURECIMIENTO DE LA PIEL SECUNDARIO A UN EXCESO EN LA PRODUCCIÓN DE COLÁGENA. ES MAS FRECUENTE EN MUJERES EN LA TERCERA Y QUINTA DÉCADAS DE LA VIDA, LA PRESENTACIÓN MAS COMÚN ES LA DE TIPO PLACA. SE CARACTERIZA POR PLACAS HIPERPIGMENTADAS, CON BORDE ERITEMATOSO EN LA ETAPA ACTIVA, QUE SE VUELVEN ESCLEROSAS, ALOPÉCICAS Y ANHIDRÓTICAS CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD. LA ETIOLOGÍA ES DESCONOCIDA PERO SE HAN IMPLICADO FACTORES GENÉTICOS, INFECCIOSOS, TRAUMÁTICOS E INMUNOLÓGICOS. ES UNA ENFERMEDAD ASINTOMÁTICA Y AUTOLIMITADA, SIN EMBARGO LAS ALTERACIONES ESTÉTICAS Y FUNCIONALES INDUCEN A LOS PACIENTES A LA BÚSQUEDA DE TRATAMIENTOS QUE EN LA ACTUALIDAD SON POCO SATISFATORIOS.

**PALABRAS CLAVE:** ESCLERODERMIA, ESCLEROSIS, GOLPE DE SABLE, MORFEAS

### ABSTRACT

SCLERODERMA, OR MORPHEA, IS A CHRONIC CONNECTIVE TISSUE DISEASE WHICH IS CHARACTERIZED BY SCLEROSIS OF THE SKIN CAUSED BY EXCESSIVE PRODUCTION OF COLLAGEN. MORPHEA IS MORE PREVALENT IN WOMEN DURING THE SECOND AND THIRD DECADE. THE MOST COMMON TYPE IS PLAQUE MORPHEA. CLINICALLY IT IS CHARACTERIZED BY HYPERPIGMENTED PLAQUES WITH AN ERYTHEMATOUS BORDER DURING THE ACTIVE PHASE, THAT TURN SCLEROTIC, ALOPECIC AND ANHIDROTIC AS THE DISEASE PROGRESSES. THE ETIOLOGY IS UNKNOWN, BUT GENETIC, INFECTIOUS, TRAUMATIC AND IMMUNOLOGIC FACTORS HAVE BEEN IMPLICATED. EVEN THOUGH IT IS AN ASYMPTOMATIC AND AUTOLIMITED DISEASE, THE AESTHETIC AND FUNCTIONAL DEFORMITIES URGE PATIENTS TO SEEK TREATMENTS WHICH AT THIS TIME ARE UNSATISFACTORY.

**KEY WORDS:** SCLERODERMA, SCLEROSIS, EN COUP DE SABRE, MORPHEA

### Introducción

La esclerodermia o "piel dura" puede clasificarse en primaria que abarca la morfea y la esclerosis sistémica progresiva y secundaria que corresponde a procesos dermatológicos que producen cambios esclerodermiformes. Es una enfermedad del tejido conectivo de evolución crónica y etiología desconocida. El engrosamiento e induración de la piel en la forma sistémica se acompaña de obliteración vascular y fibrosis de órganos internos, y su evolución es frecuentemente progresiva y grave. La morfea se caracteriza por la presencia de placas induradas redondas u ovales, de forma irregular o disposición lineal, que inicialmente son eritematosas o violáceas e hiperpigmentadas, y algunas, posterior-

mente adquieren un color marfil característico;<sup>1</sup> en ocasiones se acompañan de alopecia y anhidrosis.<sup>2</sup>

A pesar de que tradicionalmente se les considera parte de un mismo proceso patológico nosotros consideramos que son dos enfermedades distintas. La morfea, a diferencia de la esclerosis sistémica progresiva no afecta órganos internos y no presenta esclerodactilia ni fenómeno Raynaud.<sup>3-6</sup>

### Aspectos históricos

La morfea fue descrita en 1854 por Addison en su monografía "Keloïd Scleriosis, Morphea". En 1942 Klemperer la incluyó en el grupo de los trastornos del tejido conectivo.<sup>7</sup>

## Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la morfea no están bien establecidas probablemente debido a que un gran porcentaje de los pacientes no busca atención médica. Peterson *et al.* realizaron un estudio poblacional en el cual encontraron una incidencia de 2.7 nuevos casos por 100,000 habitantes por año.<sup>6,8,9</sup>

Es más frecuente en mujeres con una relación de 2.6:1. Afecta todas las edades pero en el 75 % de los pacientes ocurre entre los 20 y los 50 años de edad. Se presenta en todas las razas, pero sólo de manera esporádica en la raza negra.<sup>2</sup> En la esclerodermia lineal la edad de inicio es más temprana, es la forma predominante en niños y representa el 15% de los casos.<sup>3,8</sup> En adultos es más común la morfea en placa. Existen reportes de morfea congénita aun así estos casos son escasos.<sup>10,12</sup>

## Manifestaciones clínicas asociadas

Se han reportado artralgias asociadas en 44% de pacientes con morfea en placa y en 40% de pacientes con morfea generalizada. La morfea se ha asociado también con vitiligo, liquen plano, y alopecia areata, con enfermedades sistémicas como cirrosis biliar y nefritis, con enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y dermatomiositis. También se ha reportado síndrome de túnel del carpo, poliartritis, deformidades óseas, y alteraciones neurológicas. Algunos estudios sugieren que las variantes profundas tienen mayor riesgo de afección a órganos, sin embargo estas alteraciones generalmente son asintomáticas.<sup>11,13</sup>

## Fisiopatología

La fisiopatología de la morfea aún es desconocida, y de forma similar a otras enfermedades del tejido conectivo se ha sugerido que existen factores genéticos, infecciosos, traumáticos, químicos e inmunológicos que intervienen en ella.<sup>13</sup>

La influencia genética podría jugar un papel importante interactuando con otro tipo de factores para que finalmente se produzca la enfermedad. Existe evidencia de asociación de esclerosis sistémica con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), sin embargo no se ha demostrado una asociación con susceptibilidad al desarrollo de morfea. Además, los reportes de presentación familiar en morfea son raros, actualmente sólo existe reporte de dos casos de esclerodermia lineal en golpe de sable familiar.<sup>14</sup>

En 1985, Aberer *et al.* propusieron por primera vez a la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* como agente etiológico,<sup>15</sup> sin embargo, esta asociación siempre fue controvertida. En un

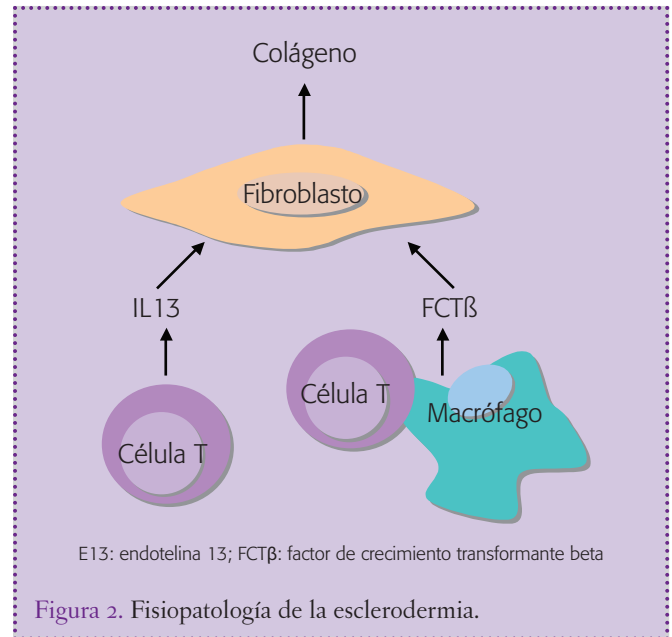
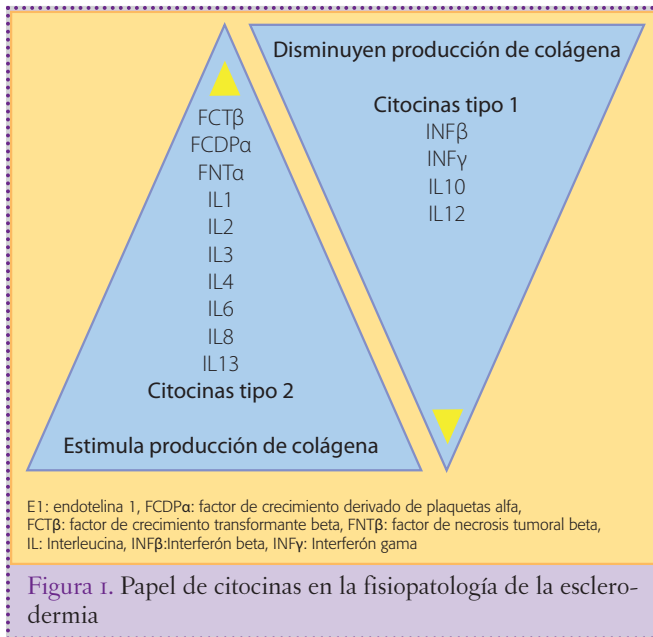
estudio realizado por Weide *et al.* en un grupo de 33 pacientes con diagnóstico de morfea a quienes se les realizó búsqueda de DNA de *Borrelia* por PCR en lesiones de piel, no se encontró evidencia de infección por *Borrelia burgdorferi*.<sup>14-16</sup> También se han reportado anticuerpos contra el virus del Epstein Barr,<sup>6</sup> varicela y rubéola.<sup>11</sup>

Se ha propuesto también al traumatismo físico como mecanismo fisiopatológico de la morfea, especialmente en pacientes con fascitis eosinofílica, aunque esto no se ha comprobado.<sup>6,1</sup> Al parecer existe una frecuencia incrementada de morfea en zonas previamente tratadas con radioterapia, la aparición de estas lesiones se ha reportado desde un año hasta 32 años después del tratamiento.<sup>6</sup>

Sustancias tóxicas como bleomicina, L-triptófano y cloruro de vinilo pueden causar reacciones esclerodermiformes.<sup>11</sup> También se ha reportado después de la aplicación de la vacuna BCG.<sup>6</sup>

Se cree que existe una alteración en la producción de colágena que es iniciada por factores predisponentes que desencadenan una reacción inmunológica.<sup>6</sup> En la morfea hay una etapa inflamatoria temprana que presenta aumento de vasos sanguíneos y después fibrosis y esclerosis. Hay tres mecanismos principales estudiados en la fisiopatología de la esclerodermia; infiltrado inflamatorio mononuclear, cambios estructurales en la colágena y daño vascular.<sup>16</sup> Las células inflamatorias se ven implicadas en etapas tempranas de la esclerodermia, particularmente linfocitos, células plasmáticas y algunas veces linfocitos B, estas estimulan el depósito de colágena causado por activación de fibroblastos por falta de regulación entre las células inflamatorias tipo 1 y 2, causando efectos profibróticos (Figura 1). Se ha comprobado aumento de IL1,<sup>11</sup> IL2,<sup>14</sup> IL8,<sup>28</sup> IL13, FCTβ, FNTα en pacientes con morfea. Estas citocinas junto con IL4, IL6, estimulan el crecimiento de fibroblastos, quimiotaxis y síntesis de colágena y por lo tanto son potentes factores estimulantes de fibrosis.<sup>16</sup> El factor transformante de crecimiento beta es el factor profibrótico más potente.<sup>15,16</sup> La IL13, un potente modulador de monocitos y células B, es secretado por linfocitos T, mastocitos y células asesinas naturales y correlaciona con la severidad de la enfermedad (Figura 2).<sup>15,16</sup> En cambio el factor de necrosis tumoral beta (FNTβ), Interferón beta (INFβ) y gama (INFγ), y la IL10 tienen un efecto contra regulador. Los agonistas de la respuesta inmunológica tipo 1 como INFγ o IL12 son protectores de estos mecanismos.<sup>13</sup>

De esta manera, se considera que hay una reacción autoinmune localizada y que el reconocimiento de antígenos



nos propios por linfocitos B y T produce inflamación local, liberación de citoquinas y activación de la cascada inflamatoria que activa la proliferación de fibroblastos y la producción de colágena de manera excesiva, lo que lleva a fibrosis y clínicamente a la deformidad del área afectada.<sup>6</sup> La evidencia que apoya el papel de la autoinmunidad es la similitud de la morfea a la reacción de injerto contra huésped.<sup>11</sup>

La teoría vascular es respaldada por estudios que comprueban un aumento de pericitos perivasculares.<sup>17</sup> Los pericitos están localizados en la luz de las células endoteliales y tienen la capacidad de expresar FCTB de una respuesta inmunológica tipo 2 y han sido propuestos como responsables en el proceso fibrótico.<sup>17</sup> Este estímulo inflamatorio perivascular que estimula a los fibroblastos puede ser el causante de la fibrosis.<sup>11</sup>

Probablemente la fisiopatología de la morfea sea multifactorial, resultado de la interacción de múltiples factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

### Características clínicas

Inicialmente las lesiones son eritematosas o violáceas y pueden presentar alopecia e hipohidrosis, conforme progresan, el centro adquiere un color amarillento o marfil y se tornan induradas y deprimidas.

### Clasificación

Existen diferentes presentaciones clínicas de morfea, la variedad más frecuente es la morfea en placa, y en edad

pediátrica la morfea lineal. El liquen escleroso y atrófico se considera la variante más superficial dentro del espectro morfológico de la morfea y en el otro extremo de este espectro se encuentra la morfea profunda.<sup>2</sup>

Peterson clasificó la morfea en 5 tipos; en placa, generalizada, ampollosa, lineal y profunda (Cuadro I).<sup>11</sup>

### Morfea en placa

Se trata de un tipo superficial de morfea que se localiza en la dermis o en ocasiones en la parte superficial del tejido

CUADRO I	
Morfea. Clasificación	
<b>Tipo (Variedades clínicas)</b>	
Morfea en placa	Morfea en placa
	Morfea guttata
	Atrofia de Pasini y Pierini
	Morfea nodular o queloidea
	Liquen escleroso y atrófico
Morfea generalizada	
Morfea ampollosa	
Morfea lineal	
	Morfea en golpe de sable
	Atrofia hemifacial progresiva
Morfea profunda	Morfea subcutánea
	Fascitis eosinofílica
	Morfea profunda
	Morfea panesclerótica de la infancia

celular subcutáneo.<sup>11</sup> Las siguientes son las variedades de morfea en placa.

La morfea en placa inicia de forma insidiosa y afecta sólo uno o dos segmentos corporales. Es más frecuente en el tronco y no afecta la cara.<sup>11</sup> Se caracteriza por la presencia de placas escleróticas de forma redonda u oval bien delimitadas e hiperpigmentadas algunas con centro color marfil y, si la enfermedad está en estado activo, bordes violáceos (Foto 1 a y b). Las lesiones pueden estar ligeramente elevadas o deprimidas y no afectan estructuras profundas. La mayoría de las lesiones son únicas o escasas pero pueden ser múltiples y varían en tamaño,<sup>3</sup> generalmente son mayores a un centímetro y pueden llegar a medir hasta 30 centímetros.<sup>3</sup> <sup>11</sup> Con la progresión de la enfermedad las placas pueden adquirir una textura suave y volverse atróficas con cambios de hipo o hiperpigmentación residual.<sup>11</sup>

La morfea guttata, una variante clínica de la morfea en placa se observa principalmente en cuello, hombros y parte superior del tronco. Se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones ovaladas de 2-10 milímetros de diámetro que se presentan como placas eritematosas y posteriormente se vuelven induradas y se tornan hiper o hipopigmentadas.<sup>11</sup>

La atrofodermia de Pasini y Pierini es considerada también un subtipo de morfea en placa. En esta, las lesiones son asintomáticas y se presenta en tronco con placas atróficas e hiperpigmentadas, bien delimitadas con un borde escalonado o en “acantilado”. Generalmente se presenta sin esclerosis por lo que se le conoce como morfea “burn out”.<sup>11</sup>

La morfea queloidea, o nodular, es una variedad rara caracterizada por la presencia de lesiones de aspecto nodu-

lar, con aspecto queloideo, asociadas a placas típicas de morfea.<sup>11</sup>

El liquen escleroso y atrófico se presenta generalmente en genitales pero también puede observarse en tronco y extremidades. Se caracteriza por placas de color blanco brillante que son precedidas por placas eritematosas. La inclusión del liquen escleroso y atrófico dentro del grupo de las morfeas es controvertida, algunos lo consideran una variante superficial de morfea ya que frecuentemente se asocia a otras variedades.<sup>11</sup>

### Morfea generalizada

Se observa cuando confluyen varias placas formando lesiones de mayor tamaño<sup>11</sup> o son múltiples y afectan áreas extensas de tres o mas segmentos corporales (Foto 2).<sup>18</sup> Su inicio generalmente es insidioso.<sup>11</sup>

Esta podría considerarse la forma más severa de morfea, es más común en adultos, hay lesiones simétricas y bilaterales, confluentes. Afecta principalmente tronco, abdomen, nalgas y muslos. Se han reportado manifestaciones sistémicas que dependen de la localización de las lesiones, como insuficiencia respiratoria por restricción torácica secundaria a la esclerosis de la piel. De igual forma que las otras variedades de morfea, esta se diferencia de la esclerodermia sistémica por la ausencia de fenómeno de Raynaud, acroesclerosis y afección de órganos internos.<sup>18</sup>

### Morfea ampollosa

Esta variedad de morfea se caracteriza por la coexistencia de ampollas subepidérmicas tensas con placas típicas de morfea o morfea profunda. Se presentan en las extremidades,

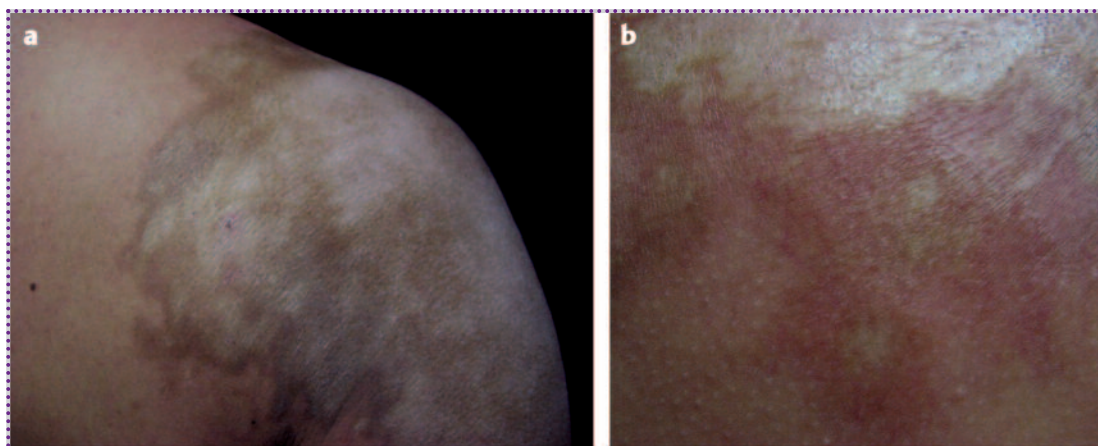


Foto 1. a) Morfea en placa. Placa hiperpigmentada, esclerótica, brillante y área central hipopigmentada de color marfil. b) Morfea en placa. Acercamiento de morfea activa en donde se observa borde eritematoso.





Foto 2. Morfea generalizada. Placas hiperpigmentadas y esclerosas que afectan tronco y extremidades superiores e inferiores.



Foto 3. Morfea lineal. Placa hiperpigmentada, esclerótica con áreas de hipopigmentación central en cara posterior de extremidad inferior derecha.

tronco, cara, y cuello. Pueden ser superficiales o profundas. Las ampollas se atribuyen a traumatismo local u obstrucción linfática causada por la esclerosis.<sup>11</sup>

### Morfea lineal

Se presenta en la segunda y tercera décadas de la vida, y es la variante mas frecuente en niños.<sup>9</sup> El 0.8% de estas lesiones son congénitas, y en estas el patrón mas común es en golpe de sable.<sup>10</sup>

En la morfea lineal usualmente se observan lesiones únicas con disposición lineal que pueden o no afectar el área de algún dermatoma, es unilateral en el 95% de los casos.<sup>11</sup> La localización más frecuente es extremidades inferiores (Foto 3), seguida en orden decreciente por las extremidades superiores, región frontal y tronco anterior.<sup>5, 19</sup> Puede comprometer las capas profundas de la piel y tejidos subyacentes y puede asociarse a deformidades, contracturas y atrofia de la zona afectada.<sup>2, 8, 11</sup>

La morfea lineal que afecta la región fronto-parietal se conoce como morfea *en coup de sable* o en “golpe de sable” porque recuerda al golpe de una espada. Hay placas hiperpigmentadas, únicas, con disposición lineal, que no se extienden más abajo de la ceja, generalmente son unilaterales aunque hay reportes de formas bilaterales.<sup>2, 19</sup> Las lesiones pueden ser tan profundas que afectan músculo y hueso, y pueden acompañarse de anomalías neurológicas y oftalmológicas.<sup>2</sup>

Estos casos se han asociado a la atrofia hemifacial progresiva, también conocida como síndrome de Parry Romberg, en el que hay atrofia hemifacial que afecta tejido celular, músculo y hueso dando el aspecto de morfea *en golpe de sable*. Hay controversia en cuanto a la sobre posición entre estas dos enfermedades, sin embargo clínica e histológicamente estos pacientes no tienen esclerosis<sup>20</sup> ya que en estos casos la dermis se afecta sólo de manera secundaria. Algunos investigadores creen que la atrofia hemifacial progresiva es una forma abortiva de morfea. De cualquier manera estos pacientes tienen deformidad progresiva de la cara que se asocia a alteraciones electroencefalográficas y crisis convulsivas.<sup>11</sup>

### Morfea profunda

A diferencia de la morfea en placa que sólo afecta la dermis, la morfea profunda afecta el tejido celular subcutáneo, fascia, y músculo superficial y a diferencia de la morfea lineal es más difusa y no tiene un patrón lineal.<sup>11</sup>

La morfea subcutánea afecta principalmente al tejido celular subcutáneo. La progresión es rápida, generalmente

ocurre en algunos meses. Las lesiones son simétricas, mal definidas, hiperpigmentadas, y más profundas y deprimidas en comparación con las de morfea en placas.<sup>11</sup>

La fascitis eosinofílica fue descrita en 1974 por Shulman en dos pacientes que presentaron esclerosis profunda en extremidades después de esfuerzo. Afecta principalmente la fascia. Se caracteriza por lesiones dolorosas con aspecto de “piel de naranja” que afectan las extremidades en sitios proximales a manos y pies. Este tipo de morfea se acompaña de eosinofilia, hipergamaglobulinemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Estas alteraciones son sutiles y se ha propuesto que este tipo de morfea debe ser considerado una variante de la morfea profunda. Se le ha asociado con anemia hemolítica, anemia aplásica y trombocitopenia.<sup>11</sup>

La morfea profunda afecta la dermis reticular profunda, tejido celular subcutáneo, fascia y/o músculos. Se caracteriza por la presencia de placas escleróticas mal delimitadas, frecuentemente hiperpigmentadas y deprimidas, sin embargo, debido a su localización profunda no se observan los cambios de color de la piel característicos de la morfea en placa. Su y Person publicaron los siguientes criterios diagnósticos: 1) esclerosis profunda de la piel con placas hiperpigmentadas, deprimidas y duras; 2) hialinización y esclerosis de la colágena en el panículo y la fascia con infiltrado inflamatorio; 3) respuesta terapéutica a antipalúdicos, esteroides o antiinflamatorios.<sup>11</sup>

### Morfea en niños

En niños es más común la morfea que la esclerosis sistémica, y tiene una presentación más variable. Al igual que en la edad adulta, generalmente es asintomática, y tiene un curso variable y autolimitado.

Clínicamente inicia con una mancha hiperpigmentada que posteriormente se vuelve de color amarillo-blanquecino, rodeada por un halo violeta. Con el tiempo hay infiltración de la dermis y pérdida de folículos pilosos y glándulas sudoríparas lo que deja una lesión hipo o hiperpigmentada. Se puede asociar a contracturas articulares, deformidad y pérdida de la función. Su clasificación es controvertida, hay tres grupos: lineal, en placa y generalizada.

La morfea lineal es la forma más común en los niños y se presenta frecuentemente en las extremidades. Se presenta como lesiones solitarias, unilaterales, lineales e hiperpigmentadas. Cuando compromete el área fronto-parietal, se denomina “*en coup de sabre*”, y es una lesión atrófica, deprimida, unilateral, con alopecia del área comprometida.

Puede asociarse a cefaleas, alteraciones visuales, e incluso hemiparesia y convulsiones aunque no es lo común. La morfea lineal puede tener una progresión rápida, remitir, permanecer sin cambios, o extenderse. Es rara la progresión hacia una morfea “*Panesclerosante del niño*”, sin embargo es más común que esto suceda en menores de 14 años. En estos casos inicia en superficies extensoras, después se generaliza produciendo deformidades y alteraciones en el crecimiento normal del niño.<sup>6</sup>

La morfea en placa es rara en niños, tiene una evolución lenta y benigna. Son más frecuentes en tronco, en el eje horizontal. Clínicamente hay placas ovaladas, induradas, de uno a varios centímetros, hipo o hiperpigmentadas de bordes mal definidos, de superficie lisa y brillante. Puede haber una o más lesiones y cuando la afección es bilateral, es asimétrica.<sup>6</sup>

La morfea guttata se caracteriza por múltiples lesiones escleróticas generalmente en tronco alto y cuello, de 2-10 milímetros, superficiales, menos induradas y de bordes bien definidos.<sup>6</sup>

La morfea “profunda” o “subcutánea”, se presenta como placas profundas y escleróticas que involucran dermis, tejido subcutáneo, músculo y hueso. Son lesiones simétricas que afectan manos y pies produciendo distrofia ungueal. Las placas son hiperpigmentadas, sin presentar variaciones de color, con bordes mal definidos.<sup>6</sup>

La morfea generalizada es una esclerosis generalizada y severa de la piel, que no presenta compromiso sistémico, es rara en niños, consiste en placas hiperpigmentadas, confluentes que comienzan en el tronco y luego se extienden a tres o más segmentos.<sup>6</sup>

### Morfea panesclerótica incapacitante de la infancia

Se considera una variedad agresiva y mutilante de la morfea profunda, fue descrita en 1980 por Díaz Pérez.<sup>11</sup> Es una forma rara de morfea, típicamente tiene una distribución generalizada que incluye tronco, cara y la superficie extensora de extremidades, solamente se respetan los pulpejos.<sup>11</sup> Hay afección tanto profunda como superficial de grandes áreas simétricas del cuerpo, incluyendo fascia, tendones y músculos. Frecuentemente tiene una evolución rápidamente progresiva que ocasiona alteraciones del crecimiento por afección de articulaciones<sup>7</sup> a pesar de tratamiento.<sup>11</sup>

Las formas combinadas se ven más comúnmente en niños. Se presentan como lesiones con características propias de dos o más de las formas antes mencionadas y son de comportamiento más agresivo.<sup>6</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la morfea es clínico. La biometría hemática es normal pero hay estudios en donde se ha observado correlación entre niveles aumentados de eosinófilos, IgG e IgM, y el índice de actividad de la enfermedad.<sup>6</sup>

Se ha reportado que los anticuerpos antinucleares son positivos en 25-50% de los casos de morfea en placa, los anticuerpos anti-DNA en 27% de las formas en placa y en un 75% de los pacientes con la forma generalizada. Otros anticuerpos como anticentrómero, anti-Sm y anti-DNA doble cadena generalmente son negativos. En una serie de 750 pacientes con morfea lineal y anticuerpos anticentrómero y anti-SCL70 positivos ninguno presentó signos o síntomas de afección de órganos internos después de un seguimiento de 3 a 4 años.

A pesar de estos datos, no hay necesidad de realizar estudios complementarios ya que se trata de una enfermedad localizada a la piel que no evoluciona hacia una forma sistémica a diferencia de otras enfermedades del tejido conectivo. Aunque existen reportes en los que se ha detectado la presencia de autoanticuerpos en estos pacientes, específicamente anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA de cadena simple, la mera detección de estos no puede considerarse como herramienta para el diagnóstico de morfea debido a su alta prevalencia en individuos sanos. La prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos en individuos sanos a títulos de 1:40 es alta (32% de la población), e incluso, estos pueden ser positivos en hasta el 5% de la población a títulos tan altos como 1:160.<sup>22, 23</sup>

Los estudios de imagen pueden ser útiles para delimitar las lesiones en caso de afección profunda. La radiografía simple permite descartar compromiso óseo, el ultrasonido de partes blandas, con transductores de alta resolución, permite precisar las características anatómicas de la lesión; generalmente muestra un adelgazamiento de la dermis y del tejido celular subcutáneo.<sup>6</sup>

### Histopatología

El diagnóstico es clínico y se confirma con biopsia de la lesión. Las características histopatológicas varían dependiendo de la etapa de la enfermedad y el sitio de la lesión en el que se toma la biopsia.<sup>21</sup> Los hallazgos histológicos son similares entre los diferentes tipos de morfea y la esclerosis sistémica. La profundidad de la afección es importante para la clasificación de los tipos de morfea (Figura 3).<sup>11</sup> La epidermis puede conservar sus características o presentar atrofia, generalmente se observa hiperpigmentación de la capa basal. El borde periférico violáceo puede mostrar numerosas células inflamatorias que corresponden a linfocitos y células plasmáticas localizadas en la dermis y dispersas entre los haces de colágena. Las alteraciones iniciales de la colágena se observan en la parte inferior de la dermis y posteriormente afectan la dermis en su totalidad, estas alteraciones incluyen engrosamiento de los haces de colágena y disminución del espacio entre los mismos. Con la progresión de la enfermedad desaparece el infiltrado inflamatorio

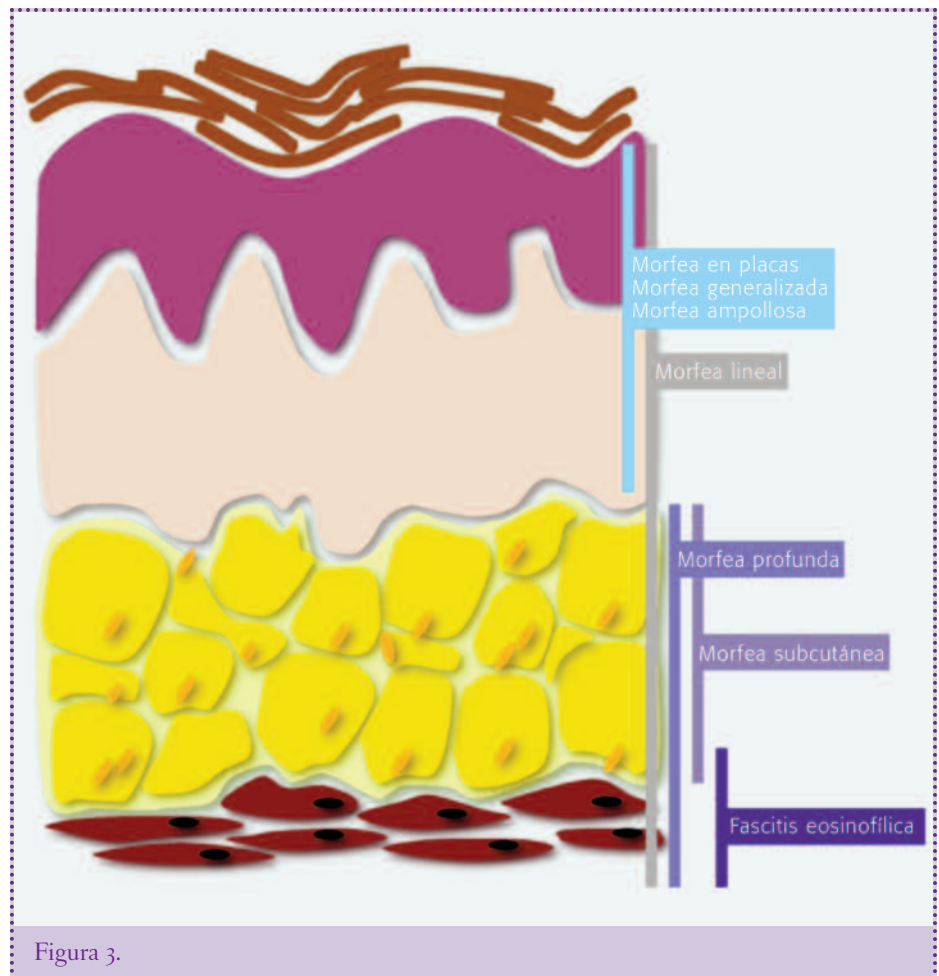


Figura 3.



y este es reemplazado por colágena hialinizada, hay pérdida de anexos y puede haber glándulas sudoríparas atróficas entre los haces de colágena esclerótica, engrosamiento de las paredes de los vasos y disminución de la luz vascular.<sup>6</sup> Además de la profundidad de la afección hay algunas características que diferencian a los tipos de morfea, por ejemplo en el liquen escleroso y atrófico hay tapones foliculares y edema de la dermis papilar.<sup>11</sup>

### Diagnóstico diferencial

Las lesiones induradas deben distinguirse de la fascitis eosinofílica y del liquen escleroso y atrófico mediante tinciones especiales.<sup>6</sup> Cuando hay deformidad de extremidades se debe diferenciar del síndrome de piel dura, que se presenta en muslos y nalgas causando contracturas y limitación de movimientos, es bilateral, no hay cambios en piel y la presentación congénita e histología característica con cambios en la fascia hacen la diferencia. Los nevos congénitos gigantes pueden estar rodeados de placas esclerodermiformes semejando una morfea y se trata de una reacción a las células nevicas que involucionan al extirpar estas células en el centro de la lesión, pero la morfología, coloración y patología diferencian estos dos.

Las áreas despigmentadas se pueden confundir con vitiligo o nevo acrómico, pero estas no son lesiones induradas. Las placas eritematosas iniciales pueden parecerse al eritema violáceo de la poliarteritis nodosa cutánea, eritema anular o eritema migrans.<sup>6</sup>

En la edad pediátrica, la morfea lineal en etapas iniciales se puede confundir con manchas hiperpigmentadas como son las manchas café con leche y con las eritematosas como malformaciones vasculares, pero con el tiempo se puede hacer la diferencia. Cuando hay morfea *en golpe de sable* se debe diferenciar del síndrome de Parry Romberg que tiene además atrofia hemifacial con cambios en músculo y hueso.<sup>10</sup> Cuando las lesiones son congénitas hay que diferenciarlas de la aplasia cutis que se presenta con áreas de piel ausente o atrófica. El diagnóstico se puede hacer por histología encontrando alteraciones de las fibras de colágena, anexos ausentes, fibras elásticas disminuidas y ausencia de colágena esclerosa.<sup>24</sup>

Las dermatitis esclerodermiformes (Cuadro 2)<sup>11</sup> como la porfiria cutánea tarda puede tener cambios esclerodermiformes pero las porfirinas pueden hacer el diagnóstico. La morfea profunda debe diferenciarse mediante estudio histopatológico con el lupus profundo. La enfermedad de injerto contra huésped crónica tiene una variedad con cam-

bios esclerodermiformes que pueden ser localizados o generalizados, sin embargo el antecedente de un trasplante de médula ósea deberá hacer sospechar el diagnóstico<sup>25</sup> (Foto 4).

### Tratamiento y pronóstico

La actividad de la enfermedad usualmente dura de 3 a 5 años y las recurrencias no son raras. La resolución clínica completa es poco frecuente. El 44% de los pacientes presentan incapacidad relacionada a la enfermedad y la sobrevivida es similar a la de la población general.<sup>2, 19</sup>

La morfea es una enfermedad benigna y autolimitada en la mayor parte de los casos, sin embargo puede ocasionar

#### CUADRO 2

##### Reacciones esclerodermiformes que simulan morfea

Síndrome eosinofilia mialgia
Enfermedad de injerto contra huésped
Agentes químicos
Cloruro de vinilo
Bleomicina
Pentazocina
L-Triptofano
Scleredema adultorum
Escleromixedema
Síndrome de Werner
Poiquilodermia
Acrodermatitis crónica atrophicans
Cheiroartropatia diabética
Síndrome de POEMS
Síndrome de Winchester
Paquidermoperiostosis
Fenilcetonuria
Fibrosis idiopática localizada
Acromegalia
Progeria
Porfirio cutánea tarda
Amiloidosis
Síndrome carcinoide
Hamartomas de tejido conectivo
Panatrofia de Gower´s
Paniculitis del tejido conectivo
Lipoatrofia focal





Foto 4. Diagnóstico diferencial de morfea. Enfermedad de injerto contra huésped crónica de tipo esclerodermiforme que simula una morfea generalizada.

deformidad de la región afectada, limitación del movimiento y crecimiento, anquilosis y dejar secuelas desfigurantes e incapacitantes. También se ha encontrado un porcentaje elevado de artralgias, sinovitis, uveítis, alteraciones vertebrales, contracturas y síndrome del túnel carpiano en la morfea lineal y profunda.<sup>8</sup> En un reporte de 30 casos de morfea realizado por Uziel *et al*, cinco de 19 pacientes con morfea lineal localizada en una extremidad tuvieron alteración del crecimiento de esa extremidad y un paciente requirió tratamiento quirúrgico. La limitación del crecimiento fue resultado de la extensión de la fibrosis desde la piel hasta el tejido celular subcutáneo, músculo e incluso hueso.

Por lo tanto, a pesar de que la morfea es un padecimiento autolimitado en la mayoría de los casos se han buscado alternativas de tratamiento con el fin de limitar las secuelas. Ninguno de los tratamientos actualmente conocidos es totalmente efectivo y los resultados obtenidos son variables y no siempre satisfactorios. Además, aún no existe un consenso en cuanto a cuales pacientes requieren tratamiento, la forma y duración del mismo, y la monitorización de la respuesta. En general, se debe tratar a pacientes con pérdida de la función de algún segmento corporal, compromiso de la cara y evolución rápidamente progresiva, ya que mientras más extensa es la lesión, menor es la respuesta al tratamiento, y mayor la posibilidad de deformidad permanente.<sup>6</sup>

Se han utilizado varias y muy diversas modalidades de tratamiento, desde masajes, aplicación de calor local, pro-

tección contra el trauma y el frío, suspensión del tabaquismo.<sup>9</sup> La mayoría de los pacientes no requieren más tratamiento que una buena lubricación y la resolución será espontánea. Como regla general, se sugiere que las lesiones de tipo placa se manejen con tratamiento tópico o intralesional. Otros tipos de morfea requerirían de tratamiento sistémico y terapia física según corresponda. La cirugía puede ayudar a corregir deformidades funcionales o estéticas.<sup>7</sup>

Existen tratamientos como la fisioterapia y fototerapia, inmunosupresores tópicos y tratamientos sistémicos como D-penicilamina, metotrexate en dosis bajas, sulfasalazina, y difenilhidantoína.<sup>9</sup>

Los análogos de Vitamina D actúan como inmunomoduladores.<sup>6</sup> Se han reportado resultados satisfactorios con 1, 25 dihidroxivitamina D o calcitriol.<sup>9</sup> Se desconoce su mecanismo de acción, pero se ha demostrado que inhibe la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágena y la activación de linfocitos.<sup>6,16</sup> El calcitriol disminuye la esclerosis de la piel y mejora la movilidad articular, aún en etapa fibrótica.<sup>6</sup> Hulshof *et al*. reportaron el uso de calcitriol oral como opción terapéutica en morfea generalizada.<sup>28</sup> Están contraindicados en hipercalcemia y síndrome de malabsorción. El Calcipotrieno, se utiliza en adultos pero no se recomienda en niños.<sup>6</sup>

La D-Penicilamina, un producto de degradación de la penicilina, disminuye la síntesis del colágeno y además tiene efecto inmunomodulador. Al suavizar la piel mejora la movilidad articular. Es más efectiva en etapas iniciales de la enfermedad, y está contraindicada en insuficiencia renal, anemia aplásica, y embarazo.<sup>6</sup>

El metotrexate disminuye los niveles de receptores de IL-2 y los niveles circulantes de IL-2, IL-6 e IL-8, y actúa sobre la inflamación crónica y la fibrosis. Es bien tolerado en pacientes pediátricos. Esta contraindicado en embarazo, varicela, herpes, insuficiencia renal o hepática, y puede producir leucopenia, trombocitopenia, anorexia, náuseas, vómitos y fotosensibilidad. Se debe evitar el uso conjunto con AINES y salicilatos, porque aumentan su toxicidad.<sup>6</sup>

Otros tratamientos incluyen los antimaláricos y la gamaglobulina endovenosa, sin mejores resultados. En un estudio no controlado se reportó el uso de imiquimod con buenos resultados y pocos efectos adversos.<sup>6,15</sup>

La fototerapia UVA a dosis bajas puede ser efectiva en todas las etapas de la morfea.<sup>6</sup> Se ha reportado el uso de radiación ultravioleta A (320 a 400 nm) con buen resultado en un paciente con morfea panesclerótica incapacitante de la infancia. También se demostró que la exposición de

fibroblastos a radiación ultravioleta A1 (340 a 400 nm) incrementa la producción de colagenasa y en diversos estudios se han obtenido resultados satisfactorios con mejoría clínica, histológica y ultrasonográfica. Otra modalidad de tratamiento con fototerapia es el “baño PUVA” con 8 MOP, la mayoría de los pacientes responden y se mantienen asintomáticos en el seguimiento a 1 año. Se puede también combinar con psolarenos que aumentan la sensibilidad de la piel a los rayos UVA. Se utiliza el metoxaleno oral (0.4 mg/kg) con UVA del área afectada en días alternos. La terapia puede producir quemaduras, prurito, náuseas y daño ocular si no se tienen las debidas precauciones.<sup>6</sup>

La fotoféresis extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que permite la irradiación extracorpórea de leucocitos con UVA, su eficacia es controvertida.<sup>6</sup>

Las deformidades asociadas se tratan con expansión de tejidos e injertos de hueso con buenos resultados cosméticos.<sup>2</sup>

## Conclusiones

La morfea es una enfermedad autolimitada y no se justifica la búsqueda de afección a órganos internos de rutina por medio de estudios de laboratorio en estos pacientes.<sup>3,4</sup> Las lesiones generalmente tienen una duración de algunos años antes de autolimitarse, sin embargo las alteraciones funcionales y cosméticas pueden llegar a ser irreversibles y llevan a los pacientes a la búsqueda de tratamiento.<sup>8</sup> Se desconoce la etiología por lo tanto no existe un tratamiento bien establecido y los que se utilizan son empíricos e intervienen en algunos de los factores implicados y en la mayoría de los casos no proporcionan resultados satisfactorios.

## REFERENCIAS

- Pannu J, Gardner H, Shearstone JR, Smith E, Trojanowska M. Increased levels of transforming growth factor beta receptor type I and up-regulation of matrix gene program: A model of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3011-3021.
- Sehgal V, Srivastava G, Aggarwal A. et al. Localized scleroderma/morphea. *International Journal of Dermatology.* 2002; 41: 467-475.
- Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. USA: Mc Graw Hill, 2003; 1709-1720.
- Frank H.J van den Hoogen, E. M.G.J de Jong. *Clinical aspects of systemic and localized scleroderma.* *Current Opinion in Rheumatology* 1995; 7: 546-550.
- Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS et al. *Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre.* *Neurology.* 2004; 62: 1585-1589.
- Bernardita Romero D., María Soledad Zegpi T., Celso Castillo A., Sergio González B., Sebastián Torres F. *Morfea en niños: Revisión bibliográfica y puesta al día.* *Rev Chil Pediatr.* 2004; 75(2): 166-172.
- Murray K, Laxer R. *Scleroderma in children and adolescents.* *Rheumatic Diseases Clinics of North America.* Vol 28. Number 3. August 2002.
- L. Peterson, A. Nelson, W.P Daniel, et al. *The Epidemiology of Morphea (Localized Scleroderma) in Olmsted County 1960-1993.* *J Rheumatol* 1997; 24: 73-80.
- Dervis E, Dervis E. *Progressive hemifacial atrophy with linear scleroderma.* *Pediatr Dermatol.* 2005; 22: 436-439.
- Zulian F, Vallongo C, de Oliveira SK et al. *Congenital localized scleroderma.* *J Pediatr.* 2006; 149: 248-251.
- Peterson LS., Nelson AM., Su D., *Subspecialty Clinics: Rheumatology and Dermatology. Classification of morphea (localized scleroderma).* *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-1076.
- Joshi A, Al-Mutairi N, Nour-Eldin O. *Congenital skin lesions presenting as morphea in a 4-year-old.* *Pediatr Dermatol.* 2006; 23: 94-95.
- Aliprantis AO, Wang J, Fathman JW et al. *Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007.
- I. Brownell, N. Soter, A. G Franks Jr. *Familial linear scleroderma (en coup de sabre) responsive to antimalarials and narrowband ultraviolet B therapy.* *Dermatology Online Journal* 2007; 13 (1): 11
- Aberer E, Neumann R, Stanek G. *Is localized scleroderma a Borrelia infection?* *Lancet* 1985; ii: 278.
- B. Weide, B. Schitteck, T. Klyszcz et al. *Morphea is neither associated with features of Borrelia burgdorferi infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction.* *British Journal of Dermatology.* 2000; 143: 780-785.
- Laxer RM, Zulian F. *Localized scleroderma.* *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 606-613.
- Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ. *Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options.* *Paediatr Drugs.* 2006; 8: 85-97.
- Helmbold P, Fiedler E, Fischer M, Marsch WC. *Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma.* *J Cutan Pathol.* 2004; 31: 431-440.
- Aguayo et al. *Severe Extrapulmonary Thoracic Restriction Caused by Morphea, a form of localized scleroderma.* *CHEST* 104. 4. October. 1993.
- Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. *Bilateral linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy and neurological complications.* *BMC Dermatol.* 2001; 1:9.
- Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco DD, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. *Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them?* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 361-366.
- Kowalewski C, Kozłowska A, Gorska M et al. *Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosis.* *Am J Dermatopathol.* 2005; 27: 489-496.
- V. Falanga, T. Medsger, M. Reichlin. *Antinuclear and Anti-Single-Stranded DNA Antibodies in Morphea and Generalized Morphea.* *Arch Dermatol* 1987; 123.
- D. Mutasim and B. Adams. *A practical guide for serologic evaluation of autoimmune connective tissue diseases.* *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 159-74.
- Weedon, David, Strutton, Geoffrey. *Skin Pathology*, Churchill Livingstone, New York, USA: 2002; p. 360.
- Weedon, David, Strutton, Geoffrey. *Skin Pathology*, Churchill Livingstone, New York, USA: 2002; p. 46.
- Hulshof, *Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea.* *Arch Dermatol* 1994; 130: 1290-1293.